

PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6: A61K 38/13, 47/14, 47/10, 9/48		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/14079 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 17. Mai 1996 (17.05.96)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/DE95/00951 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. Juli 1995 (19.07.95)		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, BY, CA, CN, CZ, EE, FI, HU, JP, KR, KZ, LT, LV, MX, NO, PL, RO, RU, SK, UA, US, UZ, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(30) Prioritätsdaten: P 44 38 861.6 3. November 1994 (03.11.94) DE		Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): ARZNEIMITTELWERK DRESDEN GMBH [DE/DE]; Fachbereich Patente, Postfach 01 01 31/01 01 32, D-01435 Radebeul (DE).			
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): OLBRICH, Matthias [DE/DE]; Zillerstrasse 12, D-01445 Radebeul (DE). PÖTTER, Heinrich [DE/DE]; Finstere Gasse 14, D-01445 Radebeul (DE).			
(54) Titel: NOVEL CYCLOSPORINE PREPARATION FORMS FOR ORAL ADMINISTRATION OF SIMPLE COMPOSITION AND HIGH BIO-AVAILABILITY, AND PROCESS FOR PRODUCING THEM			
(54) Bezeichnung: NEUE ZUBEREITUNGSFORMEN DES CYCLOSPORINS ZUR ORALEN APPLIKATION MIT EINFACHER ZUSAMMENSETZUNG UND HOHER BIOVERFÜGBARKEIT UND VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG			
(57) Abstract			
The invention relates to novel preparation forms of cyclosporin of simple composition and high bio-availability for oral administration, containing 0,5 to 2 parts by weight (p/wt) of one or more amorphous cyclosporine(s), preferably cyclosporine A and/or cyclosporine G and 6 to 9 p/wt of one or more polyethylene glycol ester(s) of saturated C10-C22 hydroxy fatty acids, especially SOLUTOL® HS 15, and 1-3 p/wt of one or more monovalent or multivalent alcohols, preferably ethanol and propylene glycol. The medical form is produced by first dissolving the amorphous cyclosporin in ethanol and adding under agitation propylene glycol and SOLUTOL® until a clear, viscous solution is obtained, which is packed as a drinking solution or capsules in the prior art manner.			
(57) Zusammenfassung			
Die Erfindung betrifft neue Zubereitungsformen des Cyclosporins mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit zur oralen Applikation, die 0,5 bis 2 Gewichtsteile von einem oder mehreren amorphen Cyclosporin(en) bevorzugt Cyclosporin A und/oder Cyclosporin G enthalten sowie 6 bis 9 Gewichtsteile eines oder mehrerer Polyethylenglykolester von gesättigten C10-C22 Hydroxyfettsäuren insbesondere SOLUTOL® HS 15 sowie 1-3 Gewichtsteile ein oder mehrerer ein- oder mehrwertige Alkohole, bevorzugt Ethanol und Propylenglykol. Die Herstellung der Arzneiform erfolgt dadurch, daß zunächst das amorphe Cyclosporin in Ethanol gelöst wird und unter Rühren Propylenglykol und SOLUTOL® zugefügt werden bis eine klare, viskose Lösung entsteht, die in an sich bekannter Weise als Trinklösung oder Kapseln abgefüllt wird.			

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Ostereich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Braulien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

5 **Neue Zubereitungsformen des Cyclosporins zur oralen Applikation mit einfacher
Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit und Verfahren zu deren
Herstellung**

10 **Die Erfindung betrifft Cyclosporin, insbesondere Cyclosporin A enthaltende
flüssige Zubereitungsformen zur oralen Applikation.**

15 Cyclosporine sind neutrale zyklische Peptide, die mikrobiell hergestellt werden.

Wichtigster Vertreter der Cyclosporine ist Cyclosporin A, das in der

Transplantationsmedizin zur Unterdrückung der Organabstoßung und bei der

20 Knochenmarktransplantation eingesetzt wird.

Cyclosporin A, seine mikrobiologische Herstellung sowie seine Isolierung und
Reinigung bis zu einem amorphen, farblosen Pulver ist aus der DE-PS 24 55 859
an sich bekannt.

25 Zunehmend findet Cyclosporin A auch Eingang in die Behandlung von
Autoimmunerkrankungen, wie Psoriasis, Uveitis, nephrotisches Syndrom und
andere.

30 Entzündungshemmende und antiparasitische Eigenschaften sind für die
Cyclosporine beschrieben.

Aufgrund des hydrophoben Charakters von Cyclosporin ist es schwierig
pharmazeutische Zubereitungen herzustellen, die zu einer hohen
Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes führen. Insbesondere zeigen die bekannten

35 Darreichungsformen eine sehr breite inter- und intraindividuelle Variabilität der
pharmakokinetischen . . Parameter. Bei gleicher Dosierung variiert der
Cyclosporin-Blutspiegel von Patient zu Patient um bis zu 50 %. Selbst bei ein
und dem selben Patienten schwankt die Resorption beträchtlich. Die
immunsuppressive Therapie ist jedoch auf ein sehr enges therapeutisches
Fenster zwischen dosisabhängigen Nebenwirkungen und Abstoßung des
transplantierten Organ angewiesen.

40 Schlechte Bioverfügbarkeiten sind insbesondere auf die schlechte Löslichkeit des
Cyclosporins bei der Mischung der Cyclosporine in Darreichungsformen mit
Wasser zurückzuführen.

-2-

Es hat daher nicht an äußerst zahlreichen Versuchen gefehlt, diese galenischen Probleme zu lösen.

Bekannte, kommerziell verfügbare Darreichungsformen setzen folglich komplizierte Systeme aus lipophilen und hydrophilen Lösungsmitteln sowie lösungsvermittelnden Detergenzien ein, mit denen Cyclosporine in Lösung gebracht werden und in wässrigen Systemen in Lösung gehalten werden sollen.

Sie bestehen aus zumindest 4 Bestandteilen nämlich Wirkstoff, pflanzliches Öl, Ethanol und einem Tensid.

Aus US Patent 4,388,307 ist die Verwendung von Öl und Ethanol als Trägermedium in Verbindung mit Co-Lösungsmitteln bekannt. In Anlehnung an dieses Patent enthalten handelsübliche Trinklösungen von Ciclosporin Olivenöl, Ethanol und als oberflächenaktiven Stoff Labrafil®. Diese Rezeptur bringt jedoch Probleme mit sich. Öle und oberflächenaktive Trägerstoffe haben oft einen unangenehmen Geruch und/ oder Geschmack. Außerdem neigen Öle mit ungesättigten Fettsäuren zum ranzig werden.

Zum zweiten ist in Rezepturen mit Ölen ein relativ hoher Gehalt an Ethanol erforderlich. Dieser hohe Ethanolgehalt bereitet jedoch Schwierigkeiten bei der Verabreichung der Präparate an Kinder und bringt Lagerprobleme mit sich.

Bei der Abfüllung in Kapseln muß zwecks Verdunstungsschutz ein erhöhter Aufwand bei der Konfektionierung durch Verpackung in Aluminiumblister betrieben werden.

Neuere Darreichungsformen gemäß Patent GB 2 222 770 beinhalten Lösungswege durch die Erzeugung von Mikroemulsionen. Diese Systeme bestehen aus 4 bis 6 Komponenten, die ein kompliziertes System aus Wirkstoff, lipphiler, hydrophiler Phase und einem oberflächenaktivem Stoff bilden. Systeme dieser Art beinhalten ein erhöhtes Risiko der Kreuzreaktion sowie das Risiko, daß einer der verwendeten Stoffe vom Patienten nicht vertragen wird.

Aus der DE-PS 39 24 207 ist ein Verfahren zur Herstellung peroral applizierbarer stabiler wässriger Injektionslösungen zur intravenösen Verabreichung bekannt, wonach

a) 1 Gewichtsteil Cyclosporin
b) 8-13 Gewichtsteile von 1 oder mehr Monoester einer bzw. von gesättigten Hydroxyfettsäuren mit Polyethylenglykol und

-3-

c) 1-3 Gewichtsteilen von 1 oder mehr 1-und /oder mehrwertigen Alkoholen

5 vermischt werden.

Oral anwendbare Arzneiformen sind in diesem Patent nicht hergestellt und untersucht worden. Wenn man versucht, diese Rezepturen mit Wasser zu verdünnen kommt es zu Ausfällungen des Cyclosporins und damit zu einer wesentlichen Einschränkung der Bioverfügbarkeit.

10

Alle kommerziell erhältlichen Darreichungsformen enthalten ölige, lipophile Bestandteile (Maisöl, Kernöl, Maisöl-mono-di-glyceride) und ein bzw. mehrere Detergenzien sowie ein- oder mehrwertige Alkohole.

15 Aus der DE-OS 38 43 054 ist zu entnehmen, daß sich orthorhombisch kristalline Formen wie CY-A/X-II und vor allem CY-A/X-III besonders gut zur Herstellung galenischer Formen eignen. Diese Formulierungen sollen Ciclosporin in stabiler und feinteiliger Form enthalten und/oder über eine bessere Stabilität verfügen oder günstigere Freisetzungskarakteristiken aufweisen. Bevorzugt kommen 20 diese Formen zur topisch-dermalen oder topisch ophthalmischen Anwendung. Das beschriebene Herstellungsverfahren für die solvatfreie orthorhombische Kristallform unter Verwendung von Ultraschall ist im technischen Maßstab schwer zu realisieren. Gleichfalls wird dargestellt, daß Ciclosporin in amorpher Form weniger gut für 25 die Herstellung von Darreichungsformen geeignet ist.

30 Die dargestellte Problematik wurde dadurch erfindungsgemäß gelöst, daß überraschenderweise festgestellt wurde, daß in Darreichungsformen

des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher

Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln enthaltend:

a) 0,5 bis 2, bevorzugt 1 Gewichtsteile von einem oder mehreren amorphe(n) Cyclosporin(en) als Wirkstoff

b) 6 bis 9, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglykol-Monoester von gesättigten C 10 bis C22 Hydroxyfettsäuren, vorzugsweise 35 SOLUTOL® HS15

c) 1-3, bevorzugt 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol

-4-

5 die Löslichkeit des (der) Cyclosporin(e)s insbesondere in Verdünnungen mit Wasser bei Einhaltung dieser speziellen Mengenverhältnisse wesentlich erhöht ist.

10 Das war nicht normalerweise anzunehmen, da vergleichbare Darreichungsformen Polyethylenglycolester von Fettsäuren nur als zusätzlichen Lösungsvermittler zwischen hydrophober und hydrophiler Phase einsetzen.

15 Es war daher um so überraschender, daß eine derartige Rezeptur eine Bioäquivalenz zu kommerziellen Produkten (s.o.) zeigte.

20 Insbesondere war es nicht vorauszusehen, daß eine so einfache Rezeptur ohne lipophile Komponente derartig hohe Bioverfügbarkeiten erreichen konnte.

25 Es wurde ferner gefunden, daß gerade der Einsatz von amorphem Cyclosporin in einer oralen Applikationsform zu besonders guten Lösungseigenschaften in Rezepturen mit einem Gehalt an Cyclosporin > 5 % führt, die auch in Verdünnungen mit Wasser als stabile, klare Lösung erhalten bleiben.

30 Gegenstand der Erfindung sind daher orale Darreichungsformen, welche als Trinklösung oder abgefüllt in Kapseln folgende Bestandteile in folgenden Mengenverhältnissen enthalten:

- a) 0,5-2 Gewichtsteile bevorzugt 1 Gewichtsteil ein oder mehrere Cyclosporine, insbesondere Cyclosporin A oder G , welches in amorpher Form eingesetzt wird
- 35 b) 6 - 9 Gewichtsteile, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglycol-Monoester mit im Molekül gebundenen gesättigten C10 bis C22 -Hydroxyfettsäureanteilen, insbesondere SOLUTOL ® HS 15
- c) 1 bis 3 Gewichtsteile, vorzugsweise 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol.

40 Bei dem ebenfalls erfindungsgemäßen Herstellungsverfahren ist darauf zu achten, daß die Mengenverhältnisse eingehalten werden und daß das Cyclosporin unter ständigem Rühren bei Raumtemperatur zunächst vollständig in Ethanol gelöst wird und anschließend ebenfalls unter ständigem Rühren und

-5-

5 auch bei Raumtemperatur die Zugabe von Propylenglykol und Solutol[®] HS 15 erfolgt. Die nach diesem Verfahren hergestellten Lösungen enthalten 100mg/ml Wirkstoff.

Die Konfektionierung als Trinklösung oder Kapseln erfolgt in bekannter Weise z. B. in Kapseln zu je 100mg, 50 mg oder 25 mg Wirkstoff.

10 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zusammensetzung wird in den nachfolgenden Beispielen näher erläutert :

Beispiel 1

15 100 g amorphes Cyclosporin A werden unter Rühren bei Raumtemperatur in 127 ml Ethanol gelöst. Anschließend werden unter weiterem Rühren bei Raumtemperatur 96 ml Propylenglykol zugegeben. Nach klarem Lösen des Cyclosporin A werden 750 g Solutol[®] HS 15 bei weiterem Rühren zugegeben. Es entsteht eine klare, viskose Lösung mit einem Gehalt von 100 mg/ml Cyclosporin A.

20

Beispiel 2

25 Eine nach Beispiel 1 hergestellte Cyclosporin-A-Lösung wird im Verhältnis 1 : 40 mit Wasser verdünnt. Die erhaltene Lösung bleibt über mehrere Monate klar und stabil.

30

35

-6-

Patentansprüche

5

1. Neue Zubereitungsformen des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln enthaltend:

- 10 a) 0,5 bis 2, bevorzugt 1 Gewichtsteil ein oder mehrere amorphe(s) Cyclosporin(e) als Wirkstoff
- b) 6 bis 9, bevorzugt 7,5 Gewichtsteile ein oder mehrere Polyethylenglykol-Monoester von gesättigten C10 - C22 Hydroxyfettsäuren, vorzugsweise SOLUTOL® HS 15
- c) 1-3, bevorzugt 2 Gewichtsteile ein oder mehrere ein- oder mehrwertige Alkohole als Co-Lösungsmittel vorzugsweise Ethanol und Propylenglykol sowie deren Herstellung.

20 2. Darreichungsform nach Anspruch 1, worin als Wirkstoff Cyclosporin A oder Cyclosporin G in amorpher Form eingesetzt werden.

25

3. Verfahren zur Herstellung der neuen Zubereitungsformen des Ciclosporins zur oralen Applikation mit einfacher Zusammensetzung und hoher Bioverfügbarkeit in Form von Trinklösung oder Kapseln nach Anspruch 1 und 2 in dem zunächst unter Rühren bei Raumtemperatur

- 25 a) 100 g amorphes Cyclosporin, insbesondere Cyclosporin A in 127 ml Ethanol gelöst werden
- b) ebenfalls unter Rühren und bei Raumtemperatur die Zugabe von 96 ml Propylenglykol erfolgt und abschließend ebenfalls unter Rühren bei Raumtemperatur
- 30 c) 750 g Solutol® HS 15 zugefügt werden, wobei eine klare, viskose Lösung des Cyclosporin A entsteht, die in an sich bekannter Weise als Trinklösung oder Kapseln abgefüllt wird.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/DE 95/00951

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K38/13 A61K47/14 A61K47/10 A61K9/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GB,A,2 221 157 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) 31 January 1990 cited in the application see claims 1,2,5,6 -----	1-3
E	WO,A,95 22982 (CHONG KUN DANG) 31 August 1995 see claims 1,5,14 see page 7, line 31 - page 8, line 23 see page 11, line 18 - line 34 see page 13; example 1 -----	1-3

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

'&' document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

28 November 1995

Date of mailing of the international search report

04.01.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl;
Fax: (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Ventura Amat, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/DE 95/00951

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
GB-A-2221157	31-01-90	AU-B-	614862	12-09-91
		AU-B-	3884589	01-02-90
		BE-A-	1004323	03-11-92
		CA-A-	1332712	25-10-94
		CH-A-	679120	31-12-91
		DE-A, C	3924207	25-01-90
		FI-B-	92556	31-08-94
		FR-A-	2635265	16-02-90
		GR-A-	89100467	27-06-90
		JP-A-	3115227	16-05-91
		LU-A-	87560	18-02-91
		NL-A-	8901902	16-02-90
		NO-B-	175287	20-06-94
		PT-B-	91246	04-05-95
		SE-A-	8902588	22-01-90
		US-A-	5047396	10-09-91
		US-A-	5189204	23-02-93
WO-A-9522982	31-08-95	AU-B-	7709194	11-09-95

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inte onales Aktenzeichen
PCT/DE 95/00951

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes
IPK 6 A61K38/13 A61K47/14 A61K47/10 A61K9/48

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)
IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	GB,A,2 221 157 (BIOGAL GYOGYSZERGYAR) 31.Januar 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe Ansprüche 1,2,5,6 ---	1-3
E	WO,A,95 22982 (CHONG KUN DANG) 31.August 1995 siehe Ansprüche 1,5,14 siehe Seite 7, Zeile 31 - Seite 8, Zeile 23 siehe Seite 11, Zeile 18 - Zeile 34 siehe Seite 13; Beispiel 1 -----	1-3

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
- 'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindenscher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche 28.November 1995	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts 04.01.96
Name und Postanschrift der internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Ventura Amat, A

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur Patentsfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/DE 95/00951

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentsfamilie	Datum der Veröffentlichung
GB-A-2221157	31-01-90	AU-B- 614862	12-09-91
		AU-B- 3884589	01-02-90
		BE-A- 1004323	03-11-92
		CA-A- 1332712	25-10-94
		CH-A- 679120	31-12-91
		DE-A, C 3924207	25-01-90
		FI-B- 92556	31-08-94
		FR-A- 2635265	16-02-90
		GR-A- 89100467	27-06-90
		JP-A- 3115227	16-05-91
		LU-A- 87560	18-02-91
		NL-A- 8901902	16-02-90
		NO-B- 175287	20-06-94
		PT-B- 91246	04-05-95
		SE-A- 8902588	22-01-90
		US-A- 5047396	10-09-91
		US-A- 5189204	23-02-93
WO-A-9522982	31-08-95	AU-B- 7709194	11-09-95